

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2006年8月3日 (03.08.2006)

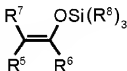
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/080425 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07C 45/75 (2006.01) C07C 49/513 (2006.01)  
B01J 31/22 (2006.01) C07C 49/82 (2006.01)  
C07B 53/00 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)  
C07C 49/497 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/301293
- (22) 国際出願日: 2006年1月27日 (27.01.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2005-022643 2005年1月31日 (31.01.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人科学技術振興機構 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY) [JP/JP]; 〒3320012 埼玉県川口市本町4-1-8 Saitama (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小林 修 (KOBAYASHI, Shu) [JP/JP]; 〒1010048 東京都千代田区神田司町2-1-9 Tokyo (JP). 眞鍋 敬 (MANABE, Kei) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷6-2-6 1-7 0 1 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 赤尾 謙一郎, 外(AKAO, Kenichiro et al.); 〒1040031 東京都中央区京橋3-3-4 京橋日英ビル4階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書  
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE HYDROXYMETHYLATED COMPOUNDS AND CATALYST THEREFOR

(54) 発明の名称: 光学活性ヒドロキシメチル化合物の製法及びそのための触媒



(1)

antipode thereof with Bi(OTf)<sub>3</sub> (1) wherein R<sup>5</sup> to R<sup>7</sup> are each hydrogen, an aliphatic hydrocarbon group, an aliphatic mono- or poly-cyclic hydrocarbon group, a mono- or poly-cyclic aromatic or araliphatic hydrocarbon group, or a heterocyclic group with the proviso that R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are different from each other and R<sup>6</sup> is not hydrogen; and R<sup>6</sup>'s may be the same or different and are each methyl, ethyl, or isopropyl.

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a process for producing optically active hydroxymethylated compounds in high yields at high stereoselectivity with broad substrate generality, and a catalyst for the production. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] The process comprises reacting a silicon enolate represented by the general formula (1) with formaldehyde in either an aqueous solution or a mixed solvent of water and an organic solvent in the presence of a catalyst obtained by mixing a ligand consisting of a chiral bipyridine or an

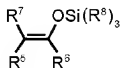
/ 続葉有 /



## (57) 要約:

【課題】 広い基質一般性を有し、高収率かつ高立体選択的に光学活性ヒドロキシメチル化合物を製造する方法及びそのための触媒を提供する。

【解決手段】 水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で、キラルなピビリジン化合物からなる配位子又はその対称体と、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式(式1)【化1】



(式中、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ は水素原子、脂肪族、炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族もしくは芳香脂族炭化水素基、あるいは複素環基を表し、 $\text{R}^5$ と $\text{R}^7$ はそれぞれ異なり、 $\text{R}^6$ は水素原子以外であり、 $\text{R}^8$ は、それぞれ同じであっても異なってもよく、メチル基、エチル基、又はイソプロピル基を表す)で表されるケイ素エノラートとホルムアルデヒドとを反応させる。

## 明 細 書

光学活性ヒドロキシメチル化合物の製法及びそのための触媒

技術分野

[0001] この発明は、光学活性ヒドロキシメチル化反応に関し、より詳細には、水溶液中での光学活性ヒドロキシメチル化合物の製法及びそのための触媒に関する。

背景技術

[0002] 不斉炭素上にヒドロキシメチル基を有する多くの有用化合物やその中間体が知られている。従来、これら光学活性ヒドロキシメチル化合物の合成法として、入手が容易な光学活性化合物からの誘導化法(非特許文献1)や光学分割法(非特許文献2, 3)、ジアステレオ選択的不斉合成反応(非特許文献4)などが用いられてきた。近年、不斉合成法の進歩により触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応の報告も増えつつあるが、基質一般性、収率、立体選択性などに問題が残されている(非特許文献5～7、特許文献1)。

ところで、ホルムアルデヒドは、有機合成において1炭素増炭素反応の最も重要な求電子剤であり、ヒドロキシメチル化反応においてもホルムアルデヒドをルイス酸で活性化する方法がしばしば用いられてきた。しかしながら、有機溶媒中で反応を行うためには、ホルムアルデヒド重合体から熱分解により発生させる必要があり、安全性や利便性の点で問題が大きい。また、ホルムアルデヒドの水溶液であるホルマリンは安価で取り扱いも容易であるが、通常のルイス酸は加水分解を受けやすいため、ホルマリンをルイス酸によって活性化することは困難である。

[0003] 近年、本発明者らは、希土類金属塩が水溶液中でルイス酸として安定に機能することを見出し、水溶液中でのヒドロキシメチル化反応を達成した(非特許文献8)。さらに、本発明者らは、最近、キラルスカンジウム錯体がホルマリンを用いた水溶液中での触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応に有効であることも見出している(非特許文献9)。

一方、ビスマス塩は高いルイス酸性を有しており、反応の種類によっては(特に水溶液中の反応)、スカンジウムよりも優れた触媒活性を示すことが知られている。しかも、

ビスマスカチオンはほとんど無毒であり、スカンジウムよりも安価である。しかしながら、ビスマス塩を用いる触媒的不斉反応としては、塩化メチレン中でのアルデヒドのトリメチルシリルシアニドによるシアノ化反応が唯一知られているに過ぎない(非特許文献10)。

[0004] 非特許文献1: Kaku, K. et al., Chem. Pharm. Bull., 46, 1125(1998).

非特許文献2: Wu, C. et al., Tetrahedron, 57, 9575(2001).

非特許文献3: Kumar, R. et al., Bioorg. Med. Chem., 9, 2643(2001).

非特許文献4: Reynolds, A. et al., J. Am. Chem. Soc., 125, 12108(2003).

非特許文献5: Ito, Y. et al., Chem. Commun., 1998, 71.

非特許文献6: Yamamoto, H. et al., Synlett, 2003, 2219.

非特許文献7: Cordova, A. et al., Tetrahedron Lett., 45, 6117(2004).

特許文献1: 特開2002-200428号公報

非特許文献8: Kobayashi, S. et al., Chem. Lett., 1991, 2187.

非特許文献9: Ishikawa, S. et al. J. Am. Chem. Soc., 126, 12236(2004).

非特許文献10: Wada, M. et al., Tetrahedron: Asymmetry, 8, 3939(1997).

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] このようなことから、本発明は、水系溶液中でホルムアルデヒドを求電子剤として用いた場合に、広い基質一般性を有し、高収率かつ高立体選択的に光学活性ビロキシメチル化合物を製造する方法及びそのための触媒の提供を目的とする。

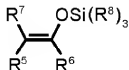
課題を解決するための手段

[0006] このような課題を解決するために、本発明者らは、ホルマリン等のホルムアルデヒドを求電子剤としたケイ素エノラートとのアルドール反応を検討した結果、ビスマス塩と光学活性なビビリジン化合物とから調整される不斉触媒を用いることにより、該反応が高収率かつ高立体選択的に進行することを見出し、本発明の完成に至った。

[0007] 即ち、本発明は、水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で、キラルなビビリジン化合物からなる配位子又はその対称体と、 $\text{BiY}_3$ で表されるルイス酸(式中、Yはハロゲン原子、OAc、 $\text{OCOCF}_3$ 、 $\text{ClO}_4$ 、 $\text{SbF}_6$ 、 $\text{PF}_6$ 又は $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ を表す。)とを混合

させて得られる触媒の存在下で、下式(式1)

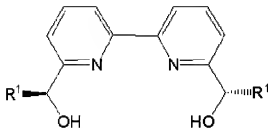
[化1]



(式中、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ は水素原子、脂肪族、炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族もしくは芳香脂族炭化水素基、あるいは複素環基を表し、 $\text{R}^5$ と $\text{R}^7$ はそれぞれ異なり、 $\text{R}^6$ は水素原子以外であり、 $\text{R}^8$ は、それぞれ同じであっても異なってもよく、メチル基、エチル基、又はイソプロピル基を表す)で表されるケイ素エノラートとホルムアルデヒドとを反応させることを含む、光学活性ヒドロキシメチル化合物の製法である。

[0008] 前記キラルなピビリジン化合物からなる配位子は、下式(化2)

[化2]



(式中、 $\text{R}^1$ は炭素数4以下のアルキル基またはフェニル基を表す)で表されることが好ましい。

(前記キラルなピビリジン化合物からなる配位子又はその対称体/前記レイス酸)で表されるモル比を2.5以上とすることが好ましい。2, 2'-ピビリジンを添加剤として加えることが好ましい。

[0009] 又、本発明は、キラルなピビリジン化合物からなる配位子又はその対称体と、 $\text{Bi}(\text{O} \text{ Ti})_3$ とを混合させて得られる触媒である。

発明の効果

[0010] この発明によれば、例えば医薬品やそのリード化合物等の原料または合成中間体として有用な、不斉炭素にヒドロキシメチル基が結合した化合物を、安価で安全な原

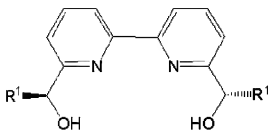
料であるホルムアルデヒド(例えばホルマリン)とビスマス塩とを用いることで、水系溶液中で高収率かつ高立体選択的に得ることができる。

発明を実施するための最良の形態

- [0011] 本発明で用いる触媒はキラルなピビリジン化合物からなる配位子又はその対称体と、 $\text{BiY}_3$ で表されるルイス酸(式中、Yはハロゲン原子、 $\text{OAc}$ 、 $\text{OCOCF}_3$ 、 $\text{ClO}_4$ 、 $\text{SbF}_6$ 、 $\text{PF}_6$ 又は $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ を表す。)とを混合させて得られる。
- [0012] ピビリジン化合物からなる配位子又はその対称体は、水酸基の結合した2つの不斉炭素を有し、 $\text{Bi}$ 塩の水中での触媒活性を調整するキラルな配位子となる。ピビリジン化合物は $\text{Bi}$ 塩への配位能が適切であるため、ルイス酸性を低減させず、又、 $\text{Bi}$ と配位子からなる錯体からカチオンを放出させることも少なく、触媒の立体選択性が保たれる。

特に、下式(化2)

[化2]



(式中、 $\text{R}^1$ は炭素数4以下のアルキル基またはフェニル基を表す)で表されるピビリジン化合物を用いると、ルイス酸性及び立体選択性の点で好ましい。

- [0013] ビスマス塩として、 $\text{BiY}_3$ で表されるルイス酸を用いる。Yはハロゲン原子、 $\text{OAc}$ 、 $\text{OCOCF}_3$ 、 $\text{ClO}_4$ 、 $\text{SbF}_6$ 、 $\text{PF}_6$ 又は $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ( $\text{OTf}$ )を表す。中でも $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ が効果的である。また、ビスマスカチオンは、毒性が極めて弱く、スカンジウムよりも安価であるという特徴がある。
- [0014] この配位子と $\text{BiY}_3$ とを溶液中で混合すると、 $\text{Bi}$ 塩が配位子に配位し、触媒を形成する。この溶媒としては、水と混和しやすい非プロトン性極性溶媒、及びこれらの溶媒と水との混合溶媒を例示することができる。非プロトン性極性溶媒としてはDME(ジメトキシエタン)やジグリム(ジエチレングリコールジメチルエーテル)等のエーテル、ブ

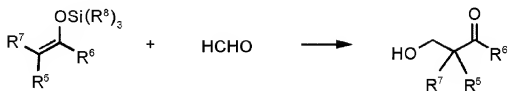
ロピオニトリル等のニトリル、アセトン等のケトンが挙げられる。これらの有機溶媒は、例えば、水1に対し、これらの溶媒1～19(体積比)の割合で混合することができる。

溶媒中の配位子と $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 等の $\text{BiY}_3$ の各濃度は0.01～0.1mol/l程度が好ましい。

。

[0015] 本発明においては、この触媒を下記のホルムアルデヒドとケイ素エノラートとの不斉ヒドロキシメチル化反応(化3)に用いる。

[化3]



$\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ は水素原子、脂肪族、炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族もしくは芳香脂族炭化水素基、あるいは複素環基を表し、これらは置換基を有していてもよい。この炭化水素基あるいは複素環基としては、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等のアルキル基、シクロヘキシル基、フェニル基、フェニルエチル基、フェニルビニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基等が例示される。またこれらの有してもよい置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ基、チオアルコキシ基、炭化水素基等の各種のものであってよい。

$\text{R}^8 \sim \text{R}^7$ は好ましくは以下のとおりである。

$\text{R}^8$ は水素原子又はアルキル基を表し、 $\text{R}^6$ はアルキル基、アルキルアリール基、アリール基又はスルフィドを表し、但し、 $\text{R}^5$ と $\text{R}^6$ は共にその一部が芳香族環を形成していてもよい炭素及び任意にヘテロ原子、好ましくは炭素原子から成る5～6員環を形成してもよく、 $\text{R}^7$ は水素原子、アルキル基、アルキルアリール基、又はアリール基を表す。

。

又、 $\text{R}^5$ と $\text{R}^7$ はそれぞれ異なる。

[0016]  $\text{R}^8$ は炭化水素基を表す。これらはそれぞれ同じであっても異なってもよいが、好ましくは同一である。 $\text{R}^8$ はメチル基、エチル基、又はイソプロピル基である。

[0017] この反応は、水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中において行われる。この

際、水との混合溶媒として用いられる有機溶媒としては、水と容易に混ざり合う、ジメトキシエタン(DME)、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、ジオキサン等が挙げられるが、好ましくはDME、THF、アセトニトリル、ジオキサンが例示される。有機溶媒と水との混合比については特に限定はないが、一般的には水を1重量%以上、より好ましくは5重量%以上含む。

[0018] 水溶液又は混合溶媒の使用量は、適宜に考慮されるものであるが、通常は、原料物質並びに触媒の溶解に必要とされる量として、たとえばこれらの2〜50重量倍の割合での使用が考慮される。

[0019] 反応液中のHCHO/ケイ素エノラートのモル比は好ましくは1〜50、より好ましくは1〜10程度である。また触媒は、ケイ素エノレートに対して1〜50モル%、より好ましくは5〜20モル%使用する。

反応温度は−30℃〜常温、より好適には−15〜0℃の範囲である。

反応時間は、適宜定めてもよく、例えば、0.5〜50時間である。

[0020] この反応により、光学活性ヒドロキシメチル化合物が生成する。

[0021] 本発明の製法においては、(前記キラルなピビリジン化合物からなる配位子又はその対称体/前記ルイス酸)で表されるモル比を2.5以上とするのが好ましく、3以上とすることがより好ましい。前記モル比が2.5未満の場合、生成物の収率や選択性が低くなる傾向にある。最も好ましくは前記モル比が3〜4である。

[0022] 又、本発明の製法において、さらに2, 2'-ピビリジンを添加剤として加えることが好ましい。2, 2'-ピビリジンを加えて上記反応を行うと、収率や選択性を低下させることなく触媒量を減らすことが可能である。2, 2'-ピビリジンの添加量としては、例えば前記ビスマス塩1モル当り、5モル以上とすることが好ましい。2, 2'-ピビリジンの添加量が3モル以下であると、生成物の収率が充分に向上しない傾向にあり、又、5モルを超えても効果が飽和する。

[0023] 以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。

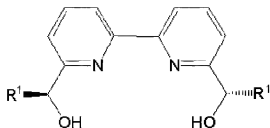
#### 実施例 1

[0024] 下式(化2)の構造を有するキラルなピビリジンを、非特許文献3に記載の方法により



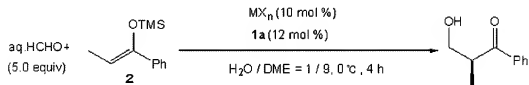
作成した。

[化2]



真空中200℃で1時間乾燥した金属塩MX<sub>n</sub>(以下の表1中の各化合物、0.020mmol)にDME(0.50 mL)を加える。この溶液に上記配位子1a(上記式(化2)の化合物においてR¹ = tert-Bu, 0.022mmol)を加え、透明になるまで室温で攪拌した。0℃まで降温した後にHCHO水溶液(35%, 86mg, 1.0mmol)と、ケイ素エノラート2(以下の化学式(化4)中の化合物(0.20 mmol)を加えた。4時間攪拌した後に飽和重曹水を加え、水層からCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で3回抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(hexane:AcOEt = 2:1)で精製した。なお、水/DMEの体積比は1/9であった。

[化4]



[0025] 得られた結果を表1に示す。表中、traceは、ほとんど検出されなかったことを示す。また、Eeはエナンチオマー過剰率を示す。

[表1]

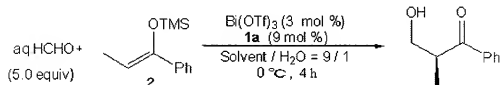
実験例	$MX_n$	収率 (%)	Ee(%)
1	$Fe(OTf)_3$	25	20
2	$Cu(OTf)_2$	8	-58
3	$AgOTf$	trace	53
4	$Cd(ClO_4)_2$	4	0
5	$Yb(OTf)_3$	4	32
6	$Zn(OTf)_2$	8	0
7	$Pb(OTf)_2$	10	10
8	$Ga(OTf)_3$	3	0
9	$Sb(OTf)_3$	trace	18
10	$In(OTf)_3$	10	64
11	$Sc(OTf)_3$	70	84
12	$Bi(OTf)_3$	78	92
13	$BiF_3$	0	-
14	$BiCl_3$	trace	0
15	$BiBr_3$	trace	2
16	$BiI_3$	5	16

[0026] 表1より、スカンジウムトリフレート、及びビスマストリフレートを用いた場合に(実験例11、12)、生成物の収率が高く、又eeも高くなった。

## 実施例 2

[0027] 金属塩としてビスマストリフートを3mol%用い、配位子1aを9mol%用い、さらにDMEの代わりに表2に示す各溶媒を用いたことは、実施例1とまったく同様にして反応を行った。

[化5]



[0028] 得られた結果を表2に示す。表中の記号の意味は表1と同様である。

[表2]

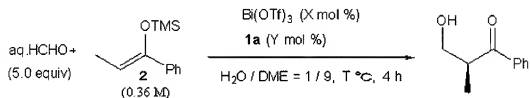
実験例	溶媒	収率 (%)	Ee(%)
17	DME	67	92
18	THF	32	80
19	EtOH	trace	65
20	H <sub>2</sub> O	7	46
21	DMF	5	46
22	プロピオニトリル	51	85
23	エチレングリコール	trace	-8
24	ジグリム	58	89
25	アセトン	74	90

[0029] 表2より、DME(ジメキシエタン、実験例17)、プロピオニトリル(実験例22)、ジグリム(実験例24)、アセトン(実験例25)を用いた場合に、生成物の収率が高く、又eeも高くなった。

### 実施例 3

[0030] ビスマストリフラート及び配位子1aの量を変化させ、又、反応温度を変化させたことの他は、実施例1とまったく同様にして反応を行った。但し、ケイ素エノラートの濃度を0.36Mとした。

[化6]



[0031] 得られた結果を表3に示す。表中の記号の意味は表1と同様である。なお、表中、ビスマストリフラートの量をXmol%とし、配位子1aの量をYmol%とし、反応温度を $T^\circ\text{C}$ として表した。

[表3]

実験例	X	Y	T	収率 (%)	Ee(%)
26	10	30	0	92	93
27	5	15	0	81	92
28	3	9	0	67	92
29	3	9	10	76	92
30	1	3	0	63	92
31 <sup>a)</sup>	1	3	0	73	92

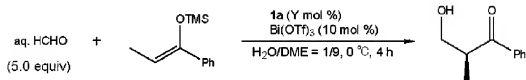
a) [ケイ素エラート] = 0.72 M

[0032] 表3より、条件を代えても立体選択性はいずれの実験例26～31でも良好であった。又、実験例28に比べて反応温度を上昇させた実験例29の場合、収率が向上した。又、実験例27に比べて基質濃度を上昇させた実験例26の場合も、収率が向上した。

#### 実施例 4

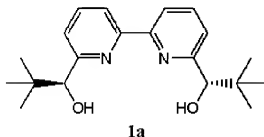
[0033] ビスマストリフラートに対する配位子1aの量を変化させたこと以外は、実施例1とまったく同様にして反応を行った。

[化7]



[0034] なお、すべての実施例において、配位子1aの化学式は以下の化8で表される。

[化8]



[0035] 得られた結果を表4に示す。表中の記号の意味は表1と同様である。なお、表中、ビ

スマストリフラートの量を10mol%とし、配位子1aの量をYmol%として表した。

[表4]

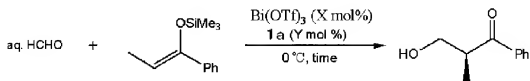
実験例	Y	Yield (%)	Ee(%)
32	5	6	44
33	10	18	71
34	12	26	78
35	15	33	80
36	20	36	84
37	24	72	91
38	30	92	93
39	40	84	91

[0036] 表4より、(配位子1a(mol%)/ビスマストリフレート(mol%))で表されるモル比が2.4以上である実験例37~39の場合、収率及びEeが高くなった。特に、上記比が3である実験例38の場合、収率及びEeが最も高くなった。

#### 実施例 5

[0037] ビスマス塩に対して、さらに5倍モルの2, 2'-ビピリジンを添加剤として加え、ビスマストリフレート及び配位子1aの配合割合、並びに反応時間を変化させたこと以外は、実施例1とまったく同様にして反応を行った(実験例43, 44)。

[化9]



[0038] 得られた結果を表5に示す。表中の記号の意味は表1と同様である。なお、表中、ビスマストリフラートの量をxmol%とし、配位子1aの量をymol%として表した。

[表5]

実験例	solvent	x	y	time (h)	yield <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
40	H <sub>2</sub> O/DME = 1/9	10	30	4	92	93
41	H <sub>2</sub> O/DME = 1/9	3	9	4	67	92
42	H <sub>2</sub> O/DME = 1/9	1	3	4	63	83
43 <sup>a)</sup>	H <sub>2</sub> O/DME = 1/9	1	3	21	93	91
44 <sup>b)</sup>	H <sub>2</sub> O/DME = 1/9	0.5	1.5	16	76	90

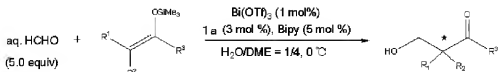
<sup>a)</sup> 5 mol % of 2,2'-bipyridine was added. <sup>b)</sup> 2.5 mol % of 2,2'-bipyridine was added.

なお、実験例40, 41, 42はそれぞれ実験例26, 28, 30と同一である。

- [0039] 表5において、触媒量を減らすと収率及びEeも低下している(実験例40～42)。実験例42では、一方の基質であるケイ素エノラートが反応開始4時間後に消失し、反応の進行が停止した(収率63%)。一方、xとyの値が実験例42と同一であるが、さらに2, 2'-ビピリジンを加えた実験例43の場合、反応開始後21時間までケイ素エノラートが残存しつつ反応が進行し、収率が大幅に向上し、Eeも高くなった。触媒量(表中のxで表される)をさらに0.5 mol%に減らした実験例44の場合でも、収率が若干低下したものの選択性は維持された。



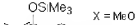
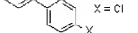
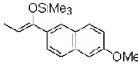
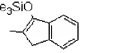
## 実施例 6

- [0040] 以上の結果を踏まえ、種々の基質を用い、2, 2'-ビピリジンを添加剤として加えたこと以外は、実施例1とまったく同様にして反応を行った。但し、ビスマストリフラーの量を1mol%とし、配位子1a量を3mol%とし、2, 2'-ビピリジンの量を5mol%とし、溶媒として水/DMEの体積比を1/4とした。又、反応時間を基質に応じて変化させた[化10]



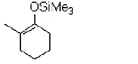
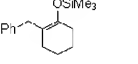
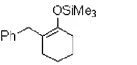


- [0041] 得られた結果を表6, 7に示す。表中の記号の意味は表1と同様である。

[表6]

実験例	silicon enolate	time (h)	yield (%)	ee (%)
45	 R = Me	21	93	91
46	 R = Et	70	79	92
47	 X = MeO	30	80	88
48	 X = Cl	34	87	89
49		22	59	92
50		9	89	80

[表7]

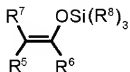
実験例	silicon enolate	time (h)	yield (%)	ee (%)
51	 R = Me	22	31	95
52	 R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	22	38	93
53		20	36	77
54		48	79	92
55		20	32	79

[0042] 表6、7より、本不斉反応系が種々の基質に対しても有効であることがわかる。

## 請求の範囲

- [1] 水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で、キラルなピピリジン化合物からなる配位子又はその対称体と、 $\text{BiY}_3$ で表されるルイス酸(式中、Yはハロゲン原子、OAc、 $\text{OCOCF}_3$ 、 $\text{ClO}_4$ 、 $\text{SbF}_6$ 、 $\text{PF}_6$ 又は $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ を表す。)とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式(式1)

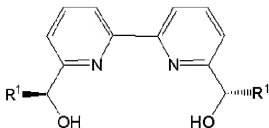
[化1]



(式中、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ は水素原子、脂肪族、炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族もしくは芳香脂族炭化水素基、あるいは複素環基を表し、 $\text{R}^5$ と $\text{R}^7$ はそれぞれ異なり、 $\text{R}^6$ は水素原子以外であり、 $\text{R}^8$ は、それぞれ同じであっても異なってもよく、メチル基、エチル基、又はイソプロピル基を表す)で表されるケイ素エノラートとホルムアルデヒドとを反応させることを含む、光学活性ヒドロキシメチル化合物の製法。

- [2] 前記キラルなピピリジン化合物からなる配位子は、下式(化2)

[化2]



(式中、 $\text{R}^1$ は炭素数4以下のアルキル基またはフェニル基を表す)で表される請求項1に記載の製法。

- [3] (前記キラルなピピリジン化合物からなる配位子又はその対称体/前記ルイス酸)で表されるモル比を2.5以上とする請求項1又は2に記載の製法。
- [4] さらに2, 2'-ピピリジンを添加剤として加える請求項1ないし3のいずれかに記載の製法。



- [5] キラルなピリジン化合物からなる配位子又はその対称体と、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  とを混合させて得られる触媒。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/301293

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C45/75(2006.01), B01J31/22(2006.01), C07B53/00(2006.01),  
 C07C49/497(2006.01),  
 C07C49/513(2006.01), C07C49/82(2006.01), C07B61/00(2006.01)

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C45/72-45/75, C07C45/51, B01J31/22, C07B53/00, C07C49/497, C07C49/513,  
 C07C49/82

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006  
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	S. KOBAYASHI et al., Organic Letters, 2005, Vol.7, No.21, pages 4729 to 4731	1-5
A	S. ISHIKAWA et al., J.Am.Chem.Soc., 2004, Vol.126, No.39, pages 12236 to 12237	1-5
A	K. MANABE et al., Tetrahedron, 2003, Vol.59, pages 10439 to 10444	1-5
A	JP 2001-252570 A (Japan Science and Technology Corp.), 18 September, 2001 (18.09.01) (Family: none)	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
 25 May, 2006 (25.05.06)

Date of mailing of the international search report  
 06 June, 2006 (06.06.06)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C45/75 (2006.01), B01J31/22 (2006.01), C07B53/00 (2006.01), C07C49/497 (2006.01), C07C49/513 (2006.01), C07C49/82 (2006.01), C07B61/00 (2006.01)

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C45/72-45/75, C07C45/51, B01J31/22, C07B53/00, C07C49/497, C07C49/513, C07C49/82

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CASREACT (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	S. KOBAYASHI et al., Organic Letters, 2005, vol. 7, no. 21, p. 4729-4731	1-5
A	S. ISHIKAWA et al., J. Am. Chem. Soc., 2004, vol. 126, no. 39, p. 12236-12237	1-5
A	K. MANABE et al., Tetrahedron, 2003, vol. 59, p. 10439-10444	1-5
A	JP 2001-252570 A (科学技術振興事業団) 2001.09.18 (ファミリーなし)	1-5

C欄の続きにも文献が列挙されている。

P欄 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.05.2006

国際調査報告の発送日

06.06.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小林 均

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

3345